

CHS Locr 153
G-18-P6
026

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

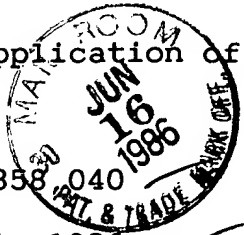
In re the Application of: M. YAMAMOTO et al.

Serial No. 858,040

Filed: May 1, 1986

For: POLYMER, PRODUCTION AND USE THEREOF

Group Art Unit:



RECEIVED

JUN 18 1986

GROUP 150

15X
030 nielsen

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 USC 119

Honorable Commissioner of
Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

RECEIVED

JUN 18 1986

Sir:

APPLICATION OF 1985
PATENT & TRADEMARK OFFICE

The benefit of the filing date of the following prior foreign application is hereby requested for the above-captioned application and the priority provided under 35 USC 119 is hereby claimed: (certified copy of the foreign application is enclosed herewith)

EV Japanese Application No. 97617/1985, Filed May 1, 1985

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 USC 119 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these documents.

Respectfully submitted,

WEGNER & BRETSCHNEIDER

By

Helmuth A. Wegner
17,033

P.O. Box 18218
Twentieth Street Station
Washington, D.C. 20036
Telephone: 202-887-0400

Atty. Docket No. HAW-19550

Date: June 16, 1986

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

#2

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 1985年5月7日

出願番号
Application Number: 昭和60年特許願第97617号

出願人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社
和光純薬工業株式会社

RECEIVED

JUN 09 1986

GROUP 150

1986年 4 月 4 日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

宇賀道郎



出証昭 61-9561

1. 発明の名称

高分子重合物およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 水可溶の低分子化合物の含有量が1塩基酸として高分子重合物100gに対し0.01モル未満である生体内分解型高分子重合物。 5

(2) 高分子重合物が約50ないし100モル%の乳酸と約50ないし0モル%のグリコール酸との共重合物または重合物である特許請求の範囲第1項記載の生体内分解型高分子重合物。 10

(3) 高分子重合物の0.5重量%クロロホルム溶液の固有粘度が約0.05ないし0.5dl/gであり、重量平均分子量が約5000ないし35000である特許請求の範囲第2項記載の生体内分解型高分子重合物。 15

(4) 水可溶の低分子化合物の含有量が高分子重合物100gに対して1塩基酸として0.01モル以上の生体内分解型高分子重合反応物から、該低分子化合物を水又は水と水易溶性有機溶媒との混液 20

6. 添付書類の目録

- | | | |
|-----|---------|-----|
| (1) | 明 細 書 | 1 通 |
| (2) | 図 面 | 1 通 |
| (3) | 代表者選定届 | 1 通 |
| (4) | 委 任 状 | 1 通 |
| (5) | 願 書 副 本 | 1 通 |

7. 前記以外の発明者・特許出願人

(1) 発 明 者

フリガナ	スイタシヤマダミナミ
住 所	大阪府吹田市山田南44番11-704号
フリガナ	オカダ ヒロ アキ
氏 名	岡 田 弘 晃
フリガナ	イバラキシナカホヅミ
住 所	大阪府茨木市中穂積1丁目7番32-503号
フリガナ	オガワ ヤス アキ
氏 名	小 川 泰 亮
フリガナ	カワコエシカサハツ
住 所	埼玉県川越市笠幡2090番地の21
フリガナ	ミヤガワ ツトム
氏 名	宮 川 力

(2) 特許出願人

フリガナ	オオサカシヒガシクドシヨウマチ
住 所	大阪市東区道修町3丁目10番地
フリガナ	ワコウジュンヤク
名 称	和光純薬工業株式会社
代表者	イチ リキ カズ オ 一 力 一 生

特 許 願

(特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

昭和60年5月7日

特許庁長官殿

1. 発 明 の 名 称

コウブン シンユウゴウブン セイゾウホウ
高分子重合物およびその製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

2

3. 発 明 者

オオサカシヨトガワクミクコホンマチ
住 所 大阪府大阪市淀川区三国本町2丁目18番23-1001号
氏 名 ヤマモト マサキ
山 本 真 樹 (ほか8名)

4. 特 許 出 願 人 (代表出願人)

住 所 大阪市東区道修町2丁目27番地
名 称(293) 武 田 薬 品 工 業 株 式 会 社
代表者 倉 林 育 四 郎

5. 代 理 人 (武田薬品工業株式会社の代理人) (ほか1名)

郵便番号 5 3 2 - □ □

住 所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号
武田薬品工業株式会社 大阪工場内

氏 名 弁理士(5844) 松 居 祥 三 1行削除

東京連絡先(特許法規課) 電 話 278-2219・2218

氏 名 弁理士(6022) 天 井 作 次

で除去することを特徴とする水可溶の低分子化合物の含有量が1塩基酸として該高分子重合物100gに対して0.01モル未満の生体内分解型高分子重合物の製造法。

1

(5) 高分子重合物が約50ないし100モル%の乳酸と約50ないし0モル%のグリコール酸との共重合物または重合物である特許請求の範囲第4項記載の製造法。

5

(6) 製造された高分子重合物の0.5重量%クロロホルム溶液の固有粘度が約0.05ないし0.5dl/gであり、重量平均分子量が約5000ないし35000である特許請求の範囲第5項記載の製造法。

10

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

15

本発明は、製剤における基剤として有用な生体内分解型高分子重合物およびその製造法に関する。

従来技術

生体内分解型高分子重合物は、たとえばマイクロカプセル等の製剤の基剤として用いることがで

20

きる。このような生体内分解型高分子重合物としては、たとえば乳酸とグリコール酸との共重合物が強酸性イオン交換樹脂の存在下に縮合させて得られている（日本特開昭56-45920号公報参照）。

また、乳酸及び／またはグリコール酸を、無機固体酸触媒の存在下に重縮合させるか、あるいは、無触媒で縮合させ水を除去した後重縮合させることにより、これらの重合体もしくは共重合体得られている（日本特許出願昭和59年第140356号明細書参照）。

発明が解決しようとする問題点

今まで行なわれていた方法によると、得られた生体内分解型高分子重合物中には、未反応の単量体、重合度の低い重合体等の低分子化合物が含まれているため、マイクロカプセルなどを製造する時、含有する薬物のマイクロカプセル中への取込み率が低下したり、投与後の初期バーストといわれる薬物のマイクロカプセルからの初期放出が異常に増大する傾向にある。

また、生体内分解型高分子重合物は、化学的に不安定で、室温に放置すると数週間～数ヶ月で分解し、重合度が低下する。

1

問題点を解決するための手段

上記した欠点に鑑み、該高分子重合反応物を種々の方法で処理したところ、水または水と水易溶性有機溶媒との混液で処理することにより、水可溶性の低分子化合物の量を減少させ得ることを見出し、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

5

10

本発明は、(1) 水可溶性の低分子化合物の含有量が1塩基酸として高分子重合物100gに対し0.01モル未満である生体内分解型高分子重合物、(2) 水可溶の低分子化合物の含有量が高分子重合物100gに対して1塩基酸として0.01モル以上の生体内分解型高分子重合反応物から、該低分子化合物を水または水と水易溶性有機溶媒との混液で除去することを特徴とする水可溶の低分子化合物の含有量が該高分子重合物100gに対して1塩基酸として0.01モル未満の生体内分解型高

15

20

分子重合物の製造法である。

1

本発明方法の原料物質である生体内分解型高分子重合反応物は、いずれの方法で製造したものでよく、たとえば前記した日本特開昭 56 - 45920 号公報、日本特許出願昭和 59 年 140356 号明細書に記載された方法等が挙げられる。

5

該原料物質は、水可溶の低分子化合物の含有量が、原料物質 100 g に対して、1 塩基酸として 0.01 モル以上であるものが用いられる。

10

水可溶の低分子化合物の含有量の測定方法としては、通常の中和滴定が用いられる。たとえば、原料高分子化合物 300 mg を、ジクロロメタン 10 ml に溶解し、これを蒸留水 20 ml と 10 分間攪拌振とうし、水相と油相とを遠心分離機で分け、水相中に含まれる遊離酸を、フェノールフタレインを指示薬として、N / 100 NaOH 水溶液で中和滴定する。中和に要した NaOH のモル数を、遊離 1 塩基酸として表示する。

15

本発明の生体内分解型高分子重合物としては、

20

生体適合性のすぐれたものが好ましく、その例として、たとえばポリオキシ酸エステル（例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸）、ポリシアノアクリル酸エステル、ポリヒドロキシ酪酸、ポリγ-カプロラクトン、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネートなどが挙げられる。 1 5

該高分子重合物としては、上記高分子重合物を形成するモノマーにおいて、異なった2種またはそれ以上のモノマーを原料とする共重合物でもよい。又、該高分子重合物としては、ブロック重合体、グラフト重合体でもよい。 10

これらの高分子重合物においては、生体内での分解が比較的速かなものが好ましい。

本発明の高分子重合物の好ましい例としては、ポリ乳酸、乳酸とグリコール酸との共重合物が挙げられる。乳酸とグリコール酸との共重合物としては、その組成比が乳酸約100～50モル%、残りがグリコール酸であるものが挙げられる。 15

さらに乳酸とグリコール酸との共重合物であって、重量平均分子量が約2000～50000で 20

あるものが好ましい。

1

さらに、乳酸とグリコール酸との共重合物としては、その組成比が乳酸約90～50モル%、グリコール酸約10～50モル%で、重量平均分子量が約5000～35000であって、クロロホルム中の0.5重量%の固有粘度(η_{inh})が約0.05～0.5 dl/gのものが挙げられる。

5

本発明方法で用いられる水易溶性有機溶媒としては、たとえば、アセトン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどが挙げられ、なかでもアセトン、エタノールが安全性の面から好ましく、さらにエタノールがより好ましい。

10

水と水易溶性有機溶媒との混液を用いる場合の比率としては、水/有機溶媒=約100/0～50/50のいずれでも良い。

15

本発明方法を行なうにあたって、該方法による処理を行なう前に、原料化合物である高分子重合反応物は、固体の状態(例えば、粉末)でもよいがあらかじめ有機溶媒〔例、ハロゲン化アルカン

20

(例、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロル
エタン、トリクロルエタンなど)、アセトン、テ
トラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼンなど〕
に溶解した溶液にして用いる方が効率が良いので
好都合である。

すなわち、該有機溶媒に溶解した高分子重合反応
物は、水あるいは、水に易溶性の有機溶媒と水と
の混液に接触した時、攪拌等の手段でその接触表
面積を著しく増大させることができる。

本発明方法を行なう際の温度は、通常約 0° ~
 90° であるが、さらに好ましくは約 20° ~ 70°
℃である。

本発明方法は、原料物質である生体内分解型高
分子重合反応物を、水または水と水易溶性有機溶
媒との混液を攪拌しながら注入することにより、
水可溶の低分子化合物が水または該混液中に溶解
する。この時、目的とする生体内分解型高分子重
合物は水または該混液には溶解しないので、該低
分子化合物を、目的とする高分子重合物から分離
することができる。

本発明方法で用いられる水または水と水易溶性
有機溶媒との混液と、高分子重合反応物との量比
は、特に制限はないが、水又は混液の量は、大過
剰である方が望ましい。又、適当な捕集装置を備
えた、連続通水洗浄式でも良い。

1

5

上記水または混液の攪拌は、通常の攪拌機や振
盪機、ブレンダーの類のいずれでも良いが、該高
分子化合物中の未反応物や水に可溶の低分子化合
物を充分除去できる強力な混合性能を備えたもの
が望ましい。

10

目的とする高分子重合物は、水または該混液に
は溶解せずに、析出又は、分離するので、析出物
又は、液滴、固型分を、たとえば汙別、分取など
を行なうことにより分離し、次いで乾燥すること
により、得ることができる。

15

本発明方法を行なうことにより、原料物質であ
る高分子重合反応物中の水可溶の低分子化合物が
効率良く除去される。

一般の、高分子重合反応物を精製する場合は、
その触媒あるいは気体状態のモノマーあるいは毒

20

性の強いモノマー（塩化ビニル等）を除去すること
とに主眼があるが、本発明と同様に低分子化合物
や未反応物を除去することもある。この場合の多
くは蒸留方法でその初留部分を取り除く方法が行
なわれている。しかし、微量の水可溶物を除去す
ることは、通常必要のないことであり本発明に示
したような方法で微量の水可溶物を除去すること
は通常は行なわれない。

1

5

このようにして得られた生体内分解型高分子重
合物は、次に示す特長を有する。

10

(1)本発明方法で得られた高分子重合物自体、該高
分子重合物を用いて製造された製剤中の高分子重
合物は、経日安定性が良好である。

(2)本発明方法で得られた高分子重合物を用いて、
W / O / W エマルジョン形成後の水中乾燥法に付
してマイクロカプセルを製造すると、該マイクロ
カプセル化の際の薬物の取込率が向上する。

15

(3)本発明方法で得られた高分子重合物を用いて上
記(2)のマイクロカプセルを製造すると、マイクロ
カプセルからの薬物の初期バースト（大きな放出）

20

が顕著に抑制されるため、薬物が長期間にわたって放出される。 1

本発明方法で得られた生体内分解型高分子重合物は、たとえば、マイクロカプセルの基剤として用いることができる。たとえば、水溶性薬物を含む溶液を内水層とし、必要により内水層に薬物保持物質（なかでも、ゼラチン、アルブミン、ペクチン寒天などが特に好ましい。）を添加し、本発明方法で得られた生体内分解型高分子重合物を含む溶液を油層として W / O 型乳化物をつくり、該乳化物を水層に分散させて W / O / W 型乳化物をつくり（ここにおいて W / O / W 型乳化物をつくる際の W / O 型乳化物の粘度を約 150 cp ないし 10000 cp となるように調整するのが好ましい。）、水中乾燥に付すことにより、水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造することができる。このようにして得られたマイクロカプセルは、徐放性の注射剤として投与することができる。その投与量は、主薬である水溶性薬物の種類と含量，剤形，薬物放出の持続期間，投与対象動物 10 15 20

(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人等の温血
哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、該主
薬の有効量であればよい。たとえば、1回あたりの
投与量として、マイクロカプセルの重量が約
0.02ないし200mg/kg、好ましくは約0.2ない
し40mg/kgの範囲から、適宜選択することが
できる。なお、上記注射剤として投与する場合の
懸濁溶液として用いる場合の容量は、約0.1ない
し5ml、好ましくは約0.5ないし3mlの範囲から
適宜選ぶことができる。

1

5

10

実施例

以下参考例、および実施例を挙げて、本発明を
さらに具体的に説明する。

参考例1

3種類の異なる方法〔すなわち、①強アニオン
イオン交換樹脂触媒法、②固体酸(酸性白土)触媒
法、③無触媒法でいずれも縮合重合法である。〕で
合成された乳酸・グリコール酸共重合体(組成比
75/25、平均分子量12500)約10gを
ジクロルメタン約20mlに溶解後約60℃の熱水

15

20

1000 ml中に攪拌しながら注入するとジクロル
 メタンは揮散し、高分子重合物が浮遊した。これ
 を集め減圧乾燥し脱水、脱溶媒を行ない、所定の
 高分子重合物を得た。得られた該高分子を密閉容
 器に入れ室温での経日保存品をGPC（ゲルパー
 ミエーションクロマトグラフィー）にて平均分子
 量を求め、安定性を評価した。その結果表-1に
 示すように本発明によって得られた遊離単量体酸
 の含有量の低い高分子重合物は著明に安定性の向
 上が認められた。

表 - 1

合 成 法		ロットNo	遊離酸 ⊗	平均分子量		初期の 固有粘度 dl/g
				初 期	室温保存後	
①	対 照	1-1	0.02	12000	(12ヶ月) 4400	0.14
	本発明	1-2	0.0033	11900	(") 11600	0.14
②	対 照	2-1	0.0132	12500	(5ヶ月) 4100	0.15
	本発明	2-2	0.0033	12500	(") 11500	0.15
③	対 照	3-1	0.0165	12500	(5ヶ月) 5800	0.15
	本発明	3-2	0.0055	12500	(") 12000	0.15

⊗遊離酸の測定法：試料300mgをジクロルメタ
 ン10 mlに溶解し、これを蒸留水20 mlで抽出し

水相 10 ml を 0.01 N NaOH 溶液で中和滴定する
(指示薬フェノールフタレイン)。

数字は、高分子重合体 100 g に対する水中へ溶出した遊離酸を、1 塩基酸として、モルで表わした。

なお、上記で用いられた乳酸・グリコール酸共重合体は、下記の方法で得られたものを使用した。

① 強アニオン交換樹脂触媒法：

85% 乳酸水溶液 160 g , グリコール酸 38 g にダウエックス 50 W 6.8 g を加え窒素気流下、
内温、内圧をそれぞれ 105℃ , 350 mm Hg から 150℃ , 30 mm Hg まで 6 時間かけて減圧加熱反応を行ない留出水を除去した。さらにダウエックス 50 W を 6.8 g 追加して 3~5 mm Hg で 175℃ 40 時間反応を行った後反応液を熱時
過してダウエックス 50 W を除き、母液を冷却して乳酸・グリコール酸共重合体を得た。

② 固体酸 (酸性白土) 触媒法：

85% 乳酸水溶液 160 g , グリコール酸 38 g に酸性白土 17.4 g を加え窒素気流下で内温及

び内圧を 105°C 350 mm Hg から 150°C ,
 30 mm Hg まで段階的に温度及び減圧度を高めな
 がら6時間かけて減圧加熱を行ない留出水を除去
 した。引きつづき内圧を 3 mm Hg とし、内温 175
 $^{\circ}\text{C}$ で36時間加熱を行った。反応液を室温まで冷
 却し、塩化メチレン 400 ml を加えて、攪拌溶解
 後、酸性白土を汙過して除き汙液を濃縮乾固して、
 白色の乳酸・グリコール酸共重合物を得た。

③無触媒法：

85%乳酸水溶液 160 g にグリコール酸 38
 g を加え窒素気流下、内温、内圧をそれぞれ 105
 $^{\circ}\text{C}$ 350 mm Hg から 150°C , 30 mm Hg まで6
 時間かけて減圧加熱を行ない留出水を除去した。
 さらに $3\sim5\text{ mm Hg}$, 175°C で36時間減圧加
 熱を行なった後、室温まで冷却して、無色の乳酸
 ・グリコール酸共重体を得た。

参考例 2

450 mg のリユープロライド〔式 $(\text{Pyr})\text{Glu}-$
 $\text{His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH}-$
 CH_2CH_3 で表わされる黄体形成ホルモン放出ホル

モン (L H - R H) と同様の作用を有するポリペ
プチドの酢酸塩。略号は、I U P A C - I U B
Commission on Biochemical Nomenclature
による。アミノ酸に関し、光学異性体は、特に明
示しなければ、L 体を示す。〕と 4 0 喺のゼラチ
ンを 8 0 0 喺の蒸留水に加温溶解した (内水相) 。
参考例 1 の乳酸・グリコール酸共重合体のロット
2 - 1 , 2 - 2 , 3 - 1 , 3 - 2 の各々 3.5 g を
メチレンクロライド 5 ml に溶解した (油相) 。
内水相に油相をポリトロン (キネマチカ社製 , ス
イス) で攪拌しつつ加え W / O エマルジョンをつ
くった。ロット 2 - 2 および 3 - 2 の W / O
エマルジョンの 1 5 ° C における粘度は 2 0 0 0 で
あった。一方ポリビニルアルコール 0.5 % 水溶液
を 2 0 0 ml を用意し、これに W / O エマルジョン
をオートホモミキサー (特殊機化株式会社製) で
かくはんしつつ加え、(W / O) / W エマルジ
ョンをつくった。
このエマルジョンを窒素気流下でプロベラでかく
はんしながら約 2 時間かけてジクロルメタンを揮

散させ油相を固化させマイクロカプセルをつくった。このマイクロカプセルを分別、水洗した後乾燥して粉末として得た。得られたマイクロカプセル50^{mg}を2^{ml}とジクロルメタンと7^{ml}の蒸留水で溶解し、蒸留水中のリユープロライド濃度を逆相系HPLCで定量し、マイクロカプセル中にとりこまれたリユープロライドの含量を求め、理論量に対する割合として表-2に示す。

表 - 2

	ロット	リユープロライド含量(%)
本発明	2-2	95
"	3-2	97
対 照	2-1	84
"	3-1	64

^{-2/}
表から明らかなように、本発明方法で得られた高分子重合物を用いる場合の方が高いリユープロライドの取込率を示した。

参考例3

参考例2で調製されたマイクロカプセルを50

約づつ秤量し10 mlの pH 7.0 リン酸緩衝液中に
分散した。この分散液を37℃の恒温槽中で25
rpmで攪拌しつつ、マイクロカプセルから緩衝液
中へのリユープロライドの放出を測定した。

実験例2のリユープロライド含量をイニシャル値
として、37℃、保存後1.7.14.21.

28日目にマイクロカプセルを分別し残存してい
るリユープロライド量をHPLCで測定し、イニ
シャル値に対する残存率を求め第1図に示した。

この第1図から明らかなように本発明の高分子
重合物を用いると、初期バースト(1日目の放出
量)が少なく、ほぼゼロ次で1~1.5ヶ月リユ
ープロライドを放出していることがわかる。

第1図において、□はロット№2-1の高分子
重合物を、■はロット№2-2の高分子重合物を、
○はロット№3-1の高分子重合物を、●はロッ
ト№3-2の高分子重合物を用いた場合をそれぞ
れ示す。

参考例4

参考例1の③と同様の方法で高分子重合物を合

成した。この時の遊離酸含量は高分子重合物100
g に対し0.021モルであった。 1

参考例 5

85%乳酸水溶液191g及びグリコール酸
17.5gとダウエックス50W 6.8gを秤り、参
考例1の①と同様にして反応し留出水を除去した 5
後、3mmHg, 175℃で7.2時間反応して高分子
重合物を得た。この時の遊離酸含量は高分子重合
物100g に対し0.018モルであった。

参考例 6

85%乳酸水溶液150gを参考例1の③と同
様の方法で反応し、留出水を除去した。その後3
mmHg, 175℃で12時間反応して高分子重合物
を得た。この時の遊離酸含量は高分子重合物100
g に対して0.035モルであった。 10
15

実施例 1

参考例4で得られた乳酸・グリコール酸の組成
比75/25平均分子量13000のポリ乳酸・
グリコール酸を無触媒で合成したものをジクロル
メタンに溶解後、約60℃の熱水中に攪拌下注入 20

し、浮遊してくる高分子化合物を集め、乾燥して
乳酸・グリコール酸（75 / 25）分子量13000
の共重合物を得た。このものの遊離酸含量は高分
子重合物100g中に、0.005モル、0.5%ク
ロロホルム中の個有粘度は0.15であった。

1

5

実施例 2

参考例 5 で得られた乳酸・グリコール酸の組成
比90 / 10 平均分子量20000のポリ乳酸・
グリコール酸をダウエツクス50Wを触媒として
合成したものをアセトンに溶解後、約40℃の温
水中に注入し、浮遊してくる高分子化合物を集め
乾燥して共重合物を得た。このものの遊離酸含量
は高分子重合物100g中0.03モル、0.5%ク
ロロホルム中の個有粘度は0.48であった。

10

実施例 3

15

参考例 6 で得られたポリ乳酸の平均分子量
8000を無触媒で合成し^{たものを}微粉化した後これを
50℃の温水中で20分間かく拌し、分別、乾燥
して高分子化合物を得た。このものの遊離酸含量
は高分子重合物100gに、0.009モル、クロ

4字挿入

20

ロホルム中の固有粘度は0.10であった。

1

実施例4

実施例1で用いたのと同じの高分子重合物を、
50℃の水：エタノール＝1：1の混液中で洗浄
し、実施例1と同様に処理した。得られた高分子
重合物の遊離酸含量は高分子重合物100g中に
0.0028モルであった。

5

発明の効果

水可溶の低分子化合物の含有量が、高分子重合
物100gに対して0.01モル以上である生体内
分解型高分子重合反応物を水または水と水易溶性
有機溶媒との混液で処理することにより、該水可
溶の低分子化合物の含有量を該高分子重合物100
gに対して1塩基酸として0.01モル未満とする
ことができ、これにより得られた高分子重合物は、
経日安定性が良好であり、これを製剤の基剤とし
て有利に用いることができる。

10

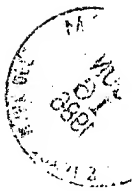
15

4. 図面の簡単な説明

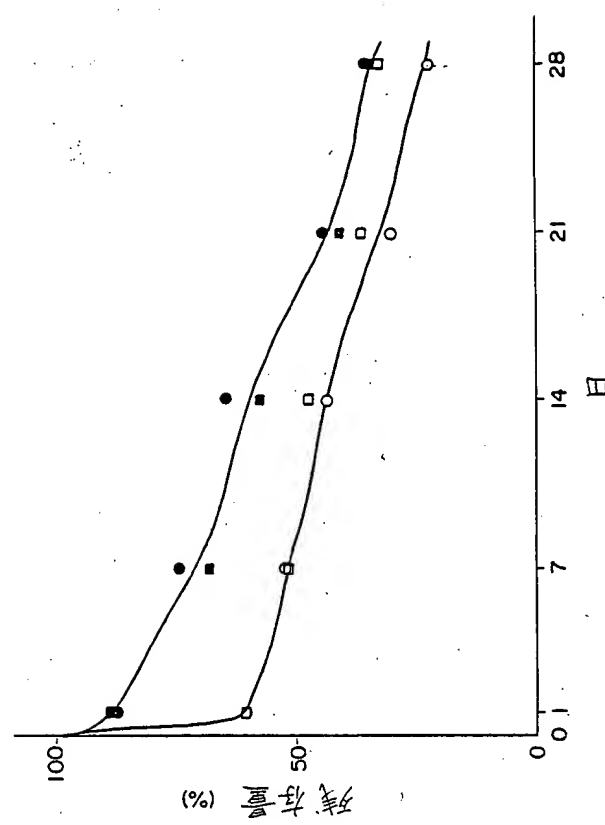
第1図は、参考例3で得られたマイクロカプセル
中に残存する薬物の量の経日変化を表わす。

20

代理人 弁理士 天 井 作 次



第1図



代理人 弁理士 天井作次